

COVID-19合并高血压患者应用ACEI或ARB类药物的临床观察

厉运凤¹, 郭永芳¹, 王诗博², 李 莹², 王倚天¹, 李 涛³, 张继东^{1*}

¹青岛大学附属医院心血管内科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院重症医学科, 山东 青岛

³青岛大学经济学院, 山东 青岛

Email: lyf2623@163.com, 18661801566@163.com

收稿日期: 2021年6月12日; 录用日期: 2021年7月1日; 发布日期: 2021年7月20日

摘 要

目的: 观察COVID-19合并高血压患者应用ACEI或ARB类药物的临床疗效。方法: 回顾性调查于2020-02-10日至2020-02-29日收治在武汉同济医院光谷院区重症病房的200例患者的病历资料, 分析统计其病例的临床资料、辅助检查及治疗方案。根据是否应用ACEI/ARB类药物进行分组, 分为两组: ACEI/ARB类药物组和非ACEI/ARB类药物组(应用其他降压药物, 如CCB、 β 受体阻滞剂、利尿剂等)。观察两组实验室检查结果(CRP、IL-6、白细胞计数、淋巴细胞计数、乳酸脱氢酶、肿瘤坏死因子- α 、IgM)、核酸转阴时间、出现症状-入院时间、发病-出院时间。结果: ① 性别、年龄及高血压分级ACEI/ARB组与非ACEI/ARB组无明显差异。② 12例非ACEI/ARB组患者(48%)属于严重亚组, 5例死亡。相反, 在ACEI/ARB组中, 5例(31.25%)属于严重亚组, 5死亡。严重病例在非ACEI/ARB组的百分比高于ACEI/ARB组, 但这一差异并不明显, 可能是由于临床病例较少。③ ACEI/ARB组患者TNF- α 及乳酸脱氢酶下降明显。其他实验室检查结果, 如淋巴细胞计数、高敏C反应蛋白、IL-6、淋巴细胞比例、肌酸激酶, 在两组之间无显著差异。④ 两组药物对高血压COVID-19患者疗效来看, ACEI或ARB用药影响系数为0.0989011, 非ACEI或ARB用药影响系数为0.2142857, 标准差分别为0.1975986和0.1423602, P值分别为0.619和0.139, 说明两组药物都有助于高血压新冠肺炎患者病情好转, 但临床表现需要一定时间, 同时ACEI或ARB用药效果略微高于非ACEI或ARB用药, 但差异不是很大。结论: 研究结果支持高血压COVID-19患者服用RAAS系统抑制剂。ACEI/ARB类药物改善临床转归的机制还需进一步研究。

关键词

COVID-19, 高血压, 肾素-血管紧张素系统, 血管紧张素转换酶抑制剂, 血管紧张素受体拮抗剂

Clinical Observation of the Application of ACEI or ARB Drugs in Patients with COVID-19 and Hypertension

*通讯作者。

文章引用: 厉运凤, 郭永芳, 王诗博, 李莹, 王倚天, 李涛, 张继东. COVID-19合并高血压患者应用ACEI或ARB类药物的临床观察[J]. 临床医学进展, 2021, 11(7): 3131-3137. DOI: 10.12677/acm.2021.117454

Yunfeng Li¹, Yongfang Guo¹, Shibo Wang², Kun Li², Yitian Wang¹, Tao Li³, Jidong Zhang^{1*}

¹Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³School of Economics, Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: lyf2623@163.com, 18661801566@163.com

Received: Jun. 12th, 2021; accepted: Jul. 1st, 2021; published: Jul. 20th, 2021

Abstract

Objective: To observe the clinical efficacy of ACEI or ARB drugs in patients with COVID-19 and hypertension. **Methods:** Retrospectively investigate the medical records of 200 patients who were admitted to the intensive care unit of the Optics Valley Hospital of Wuhan Tongji Hospital from 2020-02-10 to 2020-02-29, and analyze and count the clinical data, auxiliary examinations and treatment plans of their cases. According to whether ACEI/ARB drugs are used or not, they are divided into two groups: ACEI/ARB drug group and non-ACEI/ARB drug group (application of other antihypertensive drugs, such as CCB, beta blockers, diuretic Agent, etc.). Observe the results of two groups of laboratory tests (CRP, IL-6, white blood cell count, lymphocyte count, lactate dehydrogenase, tumor necrosis factor- α , IgM), time of nucleic acid conversion, symptoms-admission time, onset-discharge time. **Results:** ① There was no significant difference between the ACEI/ARB group and the non-ACEI/ARB group in gender, age and hypertension classification. ② 12 patients (48%) in the non-ACEI/ARB group belonged to the severe subgroup, and 5 died. In contrast, in the ACEI/ARB group, 5 patients (31.25%) belonged to the severe subgroup and 5 died. The percentage of severe cases in the non-ACEI/ARB group is higher than that in the ACEI/ARB group, but this difference is not significant, which may be due to fewer clinical cases. ③ The TNF- α and lactate dehydrogenase decreased significantly in the ACEI/ARB group. Other laboratory test results, such as lymphocyte count, high sensitivity C-reactive protein, IL-6, lymphocyte ratio, and creatine kinase, were not significantly different between the two groups. ④ In terms of the efficacy of the two groups of drugs on patients with hypertension and COVID-19, the coefficient of influence of ACEI or ARB medication is 0.0989011, and the coefficient of influence of non-ACEI or ARB medication is 0.2142857, with standard deviations of 0.1975986 and 0.1423602, and P values of 0.619 and 0.139, it shows that the two groups of drugs can help patients with hypertension and new coronary pneumonia to improve, but the clinical manifestations take a certain time. At the same time, the effect of ACEI or ARB medication is slightly higher than that of non-ACEI or ARB medication, but the difference is not very large. **Conclusion:** The research results support the use of RAAS system inhibitors for patients with hypertension and COVID-19. The mechanism of ACEI/ARB drugs to improve clinical outcome needs further study.

Keywords

COVID-19, Hypertension, Renin-Angiotensinsystem, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, Angiotensin Receptor Antagonist

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19, 简称新冠肺炎)是由 2019 年底出现的新型

冠状病毒(SARS-CoV-2, 曾临时称为 2019-nCoV, 简称新冠病毒)侵入人体呼吸道引起的肺炎[1]。SARS-CoV-2 通过病毒表面的棘突蛋白(Spike 蛋白, S 蛋白)与呼吸道上皮细胞表面的受体血管紧张素转换酶 2 (ACE2)相互结合, 随后病毒包膜蛋白与细胞膜融合, 病毒将遗传物质释放入细胞内, 进而复制倍增, 引起一系列病理改变[2]。

COVID-19 患者的临床特点分析表明, 高血压患者占有所有患者的 20%~30%, 肾素 - 血管紧张素系统 (RAAS)在高血压的发生和发展中起着重要作用, 其调控主要通过两种途径, 包括 ACE/AngII/AT1R 通路和 ACE2/Ang(1-7)/Mas 受体通路两种途径, ACE/AngII/AT1R 通路主要作用是收缩血管、升高血压、致使肺损伤; ACE2/Ang(1-7)/Mas 受体通路的主要作用是舒张血管、降低血压、抗炎、抗凝、抗纤维化。正常情况下, 这两种途径处于动态平衡, 共同维持血压和电解质水平的稳定。当 SARS-CoV-2 与 ACE2 结合时, 使得 ACE/AngII/AT1R 通路和 ACE2/Ang(1-7)/Mas 受体通路失衡, 而 ACE 抑制剂(ACEIs)和血管紧张素受体拮抗剂(ARBs)作为主要的抗高血压药物, 既可以抑制 ACE/AngII/AT1R 通路也可以调节 ACE2/Ang(1-7)/Mas 受体通路, 使两条通路处于平衡状态, 维持血压的稳定[3] [4]。但研究表明 ACEI/ARB 可以上调 ACE2 的表达[5], 而 ACE2 是 COVID-19 感染的潜在靶点, COVID-19 感染阶段容易引起病毒的入侵, 而 ACE2 的升高又可抑制急性肺损伤的炎症反应, 故 COVID-19 感染合并高血压是否可应用 ACEI/ARB 类药物缺少临床证据, 此研究旨在验证 COVID-19 合并高血压患者应用 ACEI 或 ARB 类药物的临床效果, 为进一步的诊治提供临床证据。

2. 资料与方法

2.1. 病例选择

2.1.1. 诊断标准

纳入标准: 1、确诊为 COVID-19 的病人(新冠肺炎的诊断参考《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中的有关标准。疑似病例只要具备以下病原学证据之一即可确诊纳入: ① 呼吸道标本或血液标本实时光 RT-PCR 检测新型冠状病毒核酸阳性; ② 呼吸道标本或血液标本病毒基因测序, 与已知的新型冠状病毒高度同源) [6]; 2、确诊为原发性高血压患者(平静状态下真实收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg); 3、患者年龄 > 18 周岁; 4、实验室数据完整, 可用于比对分析。

2.1.2. 排除标准

1、排除其他疾病导致的疑似患者, 例如感染呼吸道嗜肺军团菌、肺炎支原体、Q 热立克次体、肺炎衣原体、腺病毒、呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒和副流感病毒等。2、年龄 < 18 周岁; 3、严重恶性肿瘤患者; 4、依从性差; 5、数据不完整。

2.2. 观察项目和方法

回顾性调查于 2020-02-10 日至 2020-02-29 日收治在武汉同济医院光谷院区重症病房的 200 例患者的病历资料, 分析统计其病例的临床资料、辅助检查及治疗方案。根据是否应用 ACEI/ARB 类药物进行分组, 分为三组: 分为 ACEI/ARB 类药物组和非 ACEI/ARB 类药物组(应用其他降压药物, 如 CCB、 β 受体阻滞剂、利尿剂等)。观察 2 组实验室检查结果(CRP、IL-6、白细胞计数、淋巴细胞计数、乳酸脱氢酶、肿瘤坏死因子- α 、IgM)、核酸转阴时间、出现症状 - 入院时间、发病 - 出院时间。如果记录中缺少数据或需要澄清, 则通过与主治医师和病案室医疗服务人员直接沟通获取数据。

2.3. 统计学方法

本次实验数据使用 SPSS23.0 进行数据分析。对数据进行正态检验; 对于服从正态或近似服从正态分

布的定量资料,使用均数、标准差的形式进行描述,使用独立样本 t 检验;对于不服从正态分布的资料,使用中位数(上四分位数,下四分位数)进行描述,使用非参数检验进行差异性分析;使用卡方分析法(包括连续性校正法)对计数资料进行分析;使用分组回归分析,本研究认为 $P < 0.05$ 为具有统计学意义,本次研究均为双侧检验。

3. 结果

截至 2020 年 2 月 29 日,共有 200 名 COVID-19 患者被华中科技大学附属同济医院光谷院区收治。在这些患者中,46 例(23%)患有高血压。5 例高血压患者在住院期间没有服用任何降压药物,并被排除在随后的分析之外。其他 41 例患者(89.13%)接受降压治疗在进一步的研究中。41 例分析患者根据降压疗法分为两组:ACEI/ARB 组(16 例)包括使用 ACEI 或 ARB 药物治疗的患者,非 ACEI/ARB 组(25 例)包括使用其他降压药物治疗的患者,包括钙通道阻滞剂(CCB)、 β 阻滞剂和利尿剂。非 ACEI/ARB 组 13 例(52%)、ACEI/ARB 组 10 例(62.5%)有其他共患病,如 2 型糖尿病(T2D)和冠心病(CHD)及脑血管疾病。患者血压住院期间控制良好。

分析对象的中位年龄为 68.73 岁,其中 51.22%为男性。ACEI/ARB 组高血压分级与及非 ACEI/ARB 组无明显差异。两组均表现出相似的体征和症状。非 ACEI/ARB 组从症状发作到入院的中位天数为 10.44,ACEI/ARB 组为 9.875。同时,非 ACEI/ARB 组从症状发作到出院的中位天数为 30.64 天,ACEI/ARB 组为 28.625 天。非 ACEI/ARB 组核酸检测第一次转阴时间中位数 15.14 天,ACEI/ARB 组为 15.56 天,具体内容见表 1。

Table 1. Comparison of the basic situation of the two groups

表 1. 两组基本情况的比较

	组别	平均值	标准差	t	P
年龄	ACEI/ARB 组	69.438	9.494	0.328	0.744
	非 ACEI/ARB 组	68.280	11.866		
发病 - 入院时间	ACEI/ARB 组	9.875	4.161	-0.344	0.733
	非 ACEI/ARB 组	10.440	5.657		
发病 - 出院时间	ACEI/ARB 组	28.625	9.885	-0.676	0.503
	非 ACEI/ARB 组	30.640	8.939		
TNF- α 下降水平	ACEI/ARB 组	13.147	7.084	2.261	0.03
	非 ACEI/ARB 组	9.200	3.651		
	非 ACEI/ARB 组	0.977	0.518		
	非 ACEI/ARB 组	16.324	11.715		

住院期间,12 例非 ACEI/ARB 组患者(48%)属于严重亚组,5 例死亡。相反,在 ACEI/ARB 组中,5 例(31.25%)属于严重亚组,5 死亡,具体内容见表 2。严重病例在非 ACEI/ARB 组的百分比高于 ACEI/ARB 组,但这一差异并不明显,可能是由于临床病例较少。接下来,我们研究了服用 ACEI 或 ARB 药物对 COVID-19 高血压患者实验室检查结果的影响。

ACEI/ARB 组患者有较高的 TNF- α 及乳酸脱氢酶下降水平。其他实验室检查结果,如淋巴细胞计数、高敏 C 反应蛋白、IL-6、淋巴细胞比例、肌酸激酶,在两组之间无显著差异,具体内容见表 1,表 3。我们对高血压 COVID-19 患者进行 ACEI 或 ARB 用药和非 ACEI 或 ARB 用药效果差异分析,从两组药物

对高血压 COVID-19 患者疗效来看, 非 ACEI 或 ARB 用药影响系数为 0.0989011, ACEI 或 ARB 用药影响系数为 0.2142857, 标准差分别为 0.1975986 和 0.1423602, P 值分别为 0.619 和 0.139, 具体内容见表 4。说明两组药物都有助于高血压新冠肺炎患者病情好转, 但临床表现需要一定时间, 同时 ACEI 或 ARB 用药效果略微高于非 ACEI 或 ARB 用药, 但差异不是很大。为了进一步研究所得结果的稳健性, 本文加入性别和年龄做分组回归分析, 估计结果与表 4 估计结果基本一致, 从而证明之前所得结论是稳健的。

Table 2. Clinical outcome of non-ACEI/ARB medication group and ACEI/ARB medication group

表 2. 非 ACEI/ARB 用药组与 ACEI/ARB 用药组的临床转归

	普通型	重型	死亡
应用 ACEI/ARB	6 (37.5%)	5 (31.25%)	5 (31.25%)
非应用 ACEI 或 ARB	8 (32%)	12 (48%)	5 (20%)

Table 3. Comparison of laboratory test results of the two drug groups

表 3. 两药物组各实验室检查结果的比较

	组别	下四分位数	中位数	上四分位数	Z	P
IL-6 水平	ACEI/ARB 组	4.48	12.7	40.745	-0.045	0.976
	非 ACEI/ARB 组	5.19	9.2	30.565		
hs-CRP 水平	ACEI/ARB 组	8.2	56.2	106.7	-0.628	0.534
	非 ACEI/ARB 组	18.3	27.1	65.05		
核酸转阴时间	ACEI/ARB 组	12.5	15	17.5	-0.254	0.829
	非 ACEI/ARB 组	14	18	18.5		
乳酸脱氢酶下降水平	非 ACEI/ARB 组	30	43	68.5	-2.382	0.017
	ACEI/ARB 组	275	310	439.5		
	非 ACEI/ARB 组	245	278	305		

Table 4. Estimation results of the efficacy of the two groups of drugs

表 4. 两组药物疗效估计结果

变量	系数	标准差	P 值	Pseudo R ²	观测值
非 ACEI 或 ARB 用药	0.0989011	0.1975986	0.619	0.0039	46
ACEI 或 ARB 用药	0.2142857	0.1423602	0.139	0.0348	46

4. 讨论

最近的证据表明, 高血压 COVID-19 患者易发生严重病例[7], 因此, 确定 RAAS 抑制剂对 COVID-19 高血压患者的影响是很重要的。RAAS 抑制剂在正常人体内维持 ACE/AngII/AT1R 通路和 ACE2/Ang(1-7)/Mas 受体通路的平衡, 但在 COVID-19 患者中使得 ACE/AngII/AT1R 通路和 ACE2/Ang(1-7)/Mas 受体通路失衡, 可诱发炎症反应, 造成肺损伤。但是目前已知 RAS 抑制剂对 ACE2 的影响主要是由于 ACE2 在心脏, 肾脏和血浆中的表达, 目前尚不完全清楚 RAS 抑制剂是否能影响气道上皮细胞 ACE2 的表达。此外, ACE2 在高血压患者中的表达可能低于血压正常的人。到目前为止, 没有证据表明使用 RASS 抑制剂会使患者更容易感染病毒。

研究表明,与健康的人相比,COVID-19患者增加了血管紧张素 II [8]。血管紧张素 II 的异常增加与高血压和肺衰竭有关。此外,RAS 抑制剂已被证明与降低脓毒症患者的死亡率有关[9]。血管紧张素 II 通过激活 AT1R 积极调节炎症细胞因子的表达[10]。过高水平的炎症细胞因子对 COVID-19 患者的预后有害。因此,建议 COVID-19 患者使用 ACEI/ARB 抑制 RAS 是有益的。通过本实验数据可以看到,两组药物都有助于高血压 COVID-19 患者病情好转,但临床表现需要一定时间,同时 ACEI/ARB 用药效果略微高于非 ACEI/ARB 用药,但差异不是很大。同时在应用 ACEI/ARB 类药物的高血压 COVID-19 患者中,TNF- α 及乳酸脱氢酶下降水平明显,我们发现 ACEI/ARB 治疗可减轻炎症反应,这与 ACEI 和 ARB 治疗减轻 LPS 所致肺炎损伤[11]的结果一致。其他研究表明,在 COVID-19 住院的高血压患者中,随着 ACEI/ARB 治疗的持续使用,以及 RAS 激活在 COVID-19 高血压患者严重程度及发病机制中的作用,观察到了潜在的有益作用。与 ACEI/ARB 非使用者相比,ACEI/ARB 住院治疗与全因死亡风险较低相关[12]。本研究结果表明,严重病例在非 ACEI/ARB 组的百分比高于 ACEI/ARB 组,但这一差异并不明显,可能是由于临床病例较少。

5. 结论

综上所述,此临床证据表明 RAS 抑制剂改善了 COVID-19 高血压患者的临床结果,表明这些患者可以受益于持续或优先使用 ACEI/ARB 进行降压治疗。因此,研究结果支持高血压 COVID-19 患者服用 RAAS 系统抑制剂。ACEI/ARB 类药物改善临床转归的机制还需进一步研究。

参考文献

- [1] 朱正保, 仲崇科, 张凯欣, 等. 中国内地新型冠状病毒肺炎流行趋势分析[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(6): 620-624.
- [2] Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., *et al.* (2020) Structural Basis for the Recognition of SARS-CoV-2 by Full-Length Human ACE2. *Science*, **367**, 1444-1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>
- [3] Kumar, R. and Boim, M.A. (2009) Diversity of Pathways for Intracellular Angiotensin II Synthesis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **18**, 33-39. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32831a9e20>
- [4] Souza, S.R.A., Oliveira, S.W., Alzamora, A.C., *et al.* (2018) The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiological Reviews*, **98**, 505-553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- [5] Abhinav, G. and Mansi, O. (2020) A Systematic Review and Meta-Analysis to Evaluate the Clinical Outcomes in COVID-19 Patients on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers. *European Heart Journal of Cardiovascular Pharmacotherapy*, **15**, 64.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(2): 103-107.
- [7] Li, X., Wang, L., Yan, S., *et al.* (2020) Clinical Characteristics of 25 Death Cases with COVID-19: A Retrospective Review of Medical Records in a Single Medical Center, Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*, **94**, 128-132. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.053>
- [8] Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., *et al.* (2020) Clinical and Biochemical Indexes from 2019-nCoV Infected Patients Linked to Viral Loads and Lung Injury. *Nature Public Health Emergency Collection*, **63**, 364-374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
- [9] Hsu, W.T., Galm, B.P., Schrank, G., *et al.* (2020) Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors on Short-Term Mortality after Sepsis: A Population-Based Cohort Study. *Hypertension*, **75**, 483-491. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13197>
- [10] Wang, X., Khaidakov, M., Ding, Z., *et al.* (2012) Cross-Talk between Inflammation and Angiotensin II: Studies Based on Direct Transfection of Cardiomyocytes with AT1R and AT2R cDNA. *Experimental Biology and Medicine*, **237**, 1394-1401. <https://doi.org/10.1258/ebm.2012.012212>
- [11] Ye, R. and Liu, Z. (2019) ACE2 Exhibits Protective Effects against LPS-Induced Acute Lung Injury in Mice by Inhibiting the LPS-TLR4 Pathway. *Experimental and Molecular Pathology*, **113**, Article ID: 104350.

<https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.104350>

- [12] Zhang, P., Zhu, L.H., *et al.* (2020) Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality among Patients with Hypertension Hospitalized with COVID-19. *Circulation Research*, **126**, 1671-1681. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>